

Опыт применения такролимуса в комплексной терапии атопического дерматита

Н.Н. Филимонкова¹, Я.В. Кашеева¹, М.С. Колбина²

¹ ФГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

² Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения города Москвы

105005, г. Москва, ул. Казакова, д. 17

В обзоре приведены данные зарубежных и отечественных клинических исследований эффективности и безопасности топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) в лечении атопического дерматита. Представлены основные механизмы действия ТИК. Показаны преимущества одного из препаратов группы ТИК такролимуса. Гидрофильная лекарственная форма и фармакоэкономический показатель, повышающие комплаентность лечения, позволяют рассматривать новый препарат Такропик (0,1% и 0,03% мазь такролимуса) как оптимальное топическое средство для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита у взрослых и детей.

Ключевые слова: **топические ингибиторы кальциневрина, такролимус, атопический дерматит, топическая терапия, клинические исследования, Такропик.**

Контактная информация: kolbinamary@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 117—122.

Experience of using tacrolimus as a part of a complex therapy of atopic dermatitis

N.N. Filimonkova¹, Y.V. Kascheeva¹, M.S. Kolbina²

¹ FGBU "Ural Research Institute of Dermatology and Venereology and immunopathology" Russian Ministry of Health Shcherbakov str., 8, Yekaterinburg, 620076, Russia

² Moscow Health Department clinic № 46

Kazakova str., 17, Moscow, 105005, Russia

This review presents the results of international and Russian clinical studies conducted to assess the efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors (TCIs) for the treatment of atopic dermatitis. The main mechanisms of action of TCIs are described. The authors demonstrate the advantages of Tacrolimus belonging to the TCI group. Due to the hydrophilic drug form and pharmacoeconomic index promoting compliance with treatment, it is possible to consider the new drug Tacropic (0.1% and 0.03% Tacrolimus ointments) as the optimum topical drug for the treatment of moderate to severe and severe forms of atopic dermatitis in adults and children.

Key words: **topical calcineurin inhibitors, Tacrolimus, atopic dermatitis, topical treatment, clinical studies, Tacropic.**

Corresponding author: kolbinamary@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 117—122.

■ Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов и в разных возрастных группах. Заболеваемость АД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 1—3% [1]. Лечение АД практически всегда является комплексным, и одно из ведущих мест в нем занимает местная терапия. Одной из современных групп препаратов для местного лечения являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) [1]. Ингибиторы кальциневрина впервые были предложены как противовоспалительные препараты в конце 90-х годов XX века. Первыми ингибиторами кальциневрина, имеющими клиническое значение, стали FK-506 и циклоспорин [2, 3]. Впервые FK-506 был выделен из стрептомицетов. В экспериментах *in vitro* фактор подавлял пролиферацию Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ) -2, -3, интерферона гамма [2]. FK-506 и циклоспорин связываются с цитоплазматическими белками клеток циклофилинами. При этом активность FK-506 на два порядка выше (0,1 нмоль) активности циклоспорина (10 нмоль) [2]. На основе FK-506 разработан топический препарат, получивший название «такролимус».

Такролимус относится к группе макролактамов, отличается избирательным иммуномодулирующим действием и выраженной противовоспалительной активностью, сопоставимой с таковой глюкокортикоидов средней силы [4]. Впервые такролимус был выделен из ферментативного бульона с культурой *Streptomyces tsukubaensis* — обитающего в почве микроорганизма, обнаруженного в области Цукубы, Япония [5]. Название «такролимус» образовано путем комбинации буквы «т» (в англ. варианте t) от названия горы Цукуба (Tsukuba), где были взяты образцы почвы, «акрол» — от «макролид» и «имус» — от «иммуносупрессант» [6].

Изначально такролимус применяли системно для лечения больных, перенесших трансплантацию органов, с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако вскоре было отмечено, что такролимус вызывает улучшение течения фоновых дерматозов у больных, которые получали препарат в связи с трансплантацией. Таким образом, открытие такролимуса привело к лучшему пониманию патогенеза ряда кожных заболеваний [7].

Основным показанием для применения такролимуса в дерматологии является АД средней и тяжелой степени. Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Точнее говоря, такролимус является пролекарством, которое, проникая в Т-клетки и связываясь с иммуофилинами, формирует комплекс,

конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальциневрина, что предотвращает дефосфорилирование NF-AT и, таким образом, возможность проникновения NF-AT в ядро, вызывая ингибирование транскрипции генов и в результате пониженный Т-клеточный ответ на антигены [8]. Такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов при различных заболеваниях кожи за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами и ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии ICAM1 и Е-селектина, а также угнетения экспрессии рецептора ИЛ-8 и высокоаффинного поверхностного рецептора для иммуноглобулина Е на клетках Лангерганса [9] (рис. 1).

Несмотря на относительно большую молекулярную массу — 822 Д, показатель абсорбции такролимуса при его нанесении на неповрежденную кожу составляет 3,1; 4,9 и 6,8 нг/см² в час для мази с концентрацией активного вещества 0,03%, 0,1% и 0,3% соответственно [5]. Вызывает интерес тот факт, что абсорбция такролимуса не зависит от окклюзии и значительно выше при его нанесении на поврежденную кожу — 40 нг/см² в час. Таким образом, в ходе местной терапии кожа пациента по мере его выздоровления будет абсорбировать все меньшие количества такролимуса. Подобная способность к саморегуляции является большим преимуществом такролимуса, так как уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций в течение курса лечения [10].

Во многих исследованиях, в том числе при длительном применении (до 4 лет), показаны высокий уровень безопасности и высокая клиническая эффективность такролимуса, в частности, при АД без риска развития атрофии кожи и других побочных эффектов [11].

Общие рекомендации по применению ТИК [1]:

- такролимус применяется в виде мази 0,03% и 0,1% у взрослых лиц и мази 0,03% у детей в возрасте от 2 лет и старше;
- препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в сут.;
- по мере улучшения состояния кожи можно уменьшить частоту нанесения мази 0,1% или использовать мазь 0,03%. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение такролимусом в виде мази 0,1% 2 раза в сут.;
- такролимус можно использовать для поддерживающей терапии АД (средней степени тяжести и тяжелых форм) 2 раза в нед. (например, в понедельник и четверг), с нанесением на участки кожи, на которых наиболее часто возникают очаги поражения,

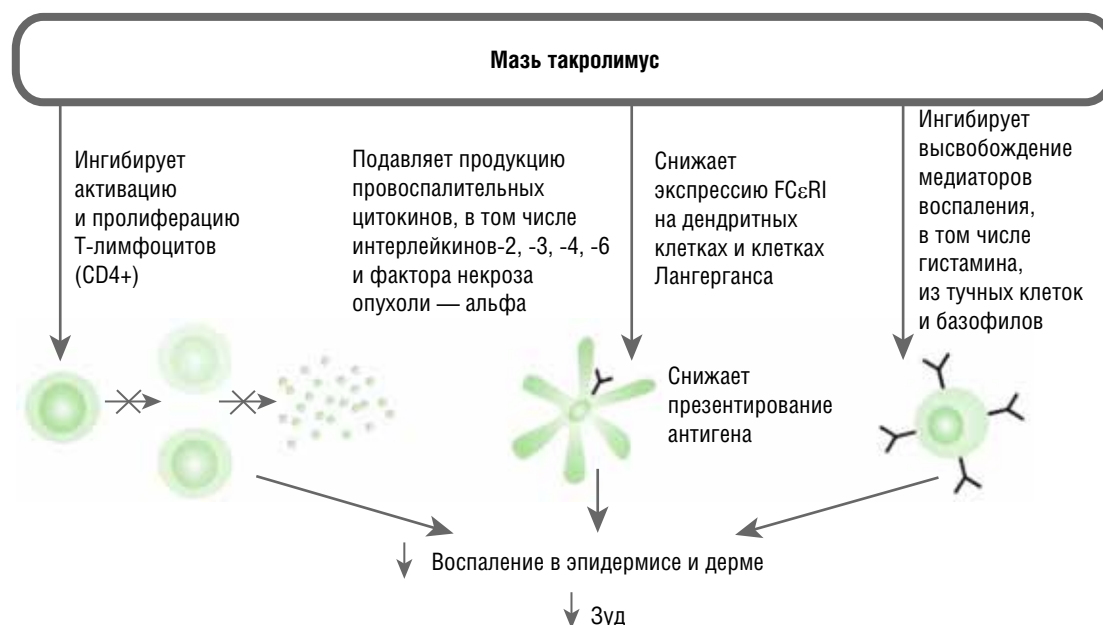


Рис. 1. Действие такролимуса на звенья воспаления при АД [12]

у пациентов с частыми обострениями (более 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее лечение такролимусом привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса при применении препарата по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 нед. Данных по аналогичному использованию пимекролимуса нет;

- через 12 мес. поддерживающей терапии необходимо оценить динамику клинических проявлений и решить вопрос о целесообразности продолжения использования такролимуса;
- лечение местными ингибиторами кальциневрина не вызывает атрофию кожи, поэтому может назначаться на участки, где длительное применение глюкокортикостероидных препаратов нежелательно (лицо, интертригинозные зоны);
- не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки;
- не рекомендуется назначать ТИК при бактериальной и/или вирусной инфекции;
- в период лечения ингибиторами кальциневрина следует избегать искусственного или избыточного естественного УФ-облучения кожи;
- ТИК нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты.

Эффективность и безопасность такролимуса доказаны многими рандомизированными контролируемые клиническими испытаниями [13–16]. Результаты нескольких фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток, отсутствии влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Кроме того, при длительном применении (сроком до 1 года) у взрослых не отмечено кумуляции такролимуса в коже и сыворотке крови, влияния на содержание керамидов в роговом слое, атрофогенного эффекта [17]. Применение мази такролимуса (0,1% и 0,03%) в течение 12 нед. терапии обусловило достоверно выраженное улучшение клинических симптомов заболевания у 351 ребенка 2–15 лет со средней и тяжелой формами АД: улучшение наблюдалось по окончании лечения у 72,6% больных, применявших 0,03% мазь такролимуса, у 78% пациентов, в лечении которых использована 0,1% мазь такролимуса, по сравнению с 26,7% пациентов в группе плацебо [18]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности длительного применения такролимуса у 568 взрослых больных показало выраженный регресс симптомов АД через 6 нед. терапии в 85% случаев, через 26 и 52 нед. — в 91% случаев, при этом сохранялась высокая эффективность препарата на протяжении 2 лет наблюдения [13].

Интерес представляют сравнительные исследования эффективности и безопасности такролимуса и пимекролимуса у детей и взрослых, страдающих

АД [14]. В рандомизированных испытаниях, проведенных двойным слепым методом, приняли участие 1065 больных АД различной степени тяжести, которые использовали 0,1% (взрослые) и 0,03% (дети) мазь такролимуса в сравнении с 1% кремом пимекролимуса 2 раза в сутки на протяжении ≤ 6 нед. Лечение такролимусом приводило к более выраженному снижению индекса EASI, чем терапия пимекролимусом, во всех группах с достоверными различиями для взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым АД. Клиническая эффективность лечения (исчезновение или почти полное исчезновение проявлений дерматоза) наблюдалось у 45,7% взрослых, применявших мазь такролимуса, по сравнению с 27,1% больных, использовавших крем пимекролимуса ($p < 0,001$); статистически значимое преимущество такролимуса выявлено и у детей с АД среднетяжелого и тяжелого течения (32,4% по сравнению с 17,7%; $p < 0,01$).

Одним из важных свойств ТИК является противо-зудный эффект, позволяющий предотвратить расчесы кожи или минимизировать этот процесс, который, в свою очередь, приводит к усилению воспаления, вторичному инфицированию кожи и прогрессированию тяжести течения АД. Взрослые больные АД отмечали уменьшение выраженности зуда в группе такролимуса на 3-й день от начала лечения [19]. Ингибиторы кальциневрина в топической форме идеальны для лечения АД с локализацией в периорбитальной области, где абсорбция топических глюкокортикостероидов (ТГКС) наиболее высока и есть опасность повышения внутриглазного давления. Обнаружено также, что ТИК достоверно уменьшают степень колонизации кожи *S. aureus* у больных АД, причем тормозящий эффект отмечен в первую неделю от начала терапии, тогда как ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед. [20]. Обнаружено, что такролимус дает противогрибковый эффект в отношении *Malassezia furfur* [21].

Кратковременная терапия мазью такролимуса 0,1% (в течение 3 нед.), по данным SCORAD и иммуногистохимических исследований, улучшает клиническое течение и уменьшает экспрессию Toll-like рецепторов (TLR) в коже, которая может ингибировать антимикробный потенциал TLR-2 в очагах АД [23]. Этот факт еще раз подтверждает важную роль Th2-опосредованного воспаления кожи и колонизации бактерий, при которых огромную роль играют взаимоотношения между цитокинами, адгезивными молекулами и антимикробными пептидами.

С момента клинического использования ТИК уже накоплен достаточный опыт, свидетельствующий о переносимости и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Независимые американские и европейские эксперты, специализирующиеся в области дерматологии, эпидемиологии, онкологии

(посттрансплантационной и детской), не подтвердили связи между применением такролимуса и повышением риска развития опухоли [23, 24].

Зарубежные клинические рекомендации рассматривают возможные варианты комбинированного применения ТГКС и ТИК как последовательно, так и сочетанно для наружной терапии АД [25]. Проведен ряд сравнительных испытаний по эффективности комбинации ТИК и ТГКС, в которых препараты использовались последовательно или параллельно. В исследовании Т. Nakahara и соавт. (2004) применение в течение 4 нед. топического бетаметазона пропионата, а затем такролимуса давало лучший результат в терапии лихенизации и хронических папулезных элементов при АД, чем ТГКС и смягчающая терапия [26]. Одновременное применение мази такролимуса 0,1% с мазью дексаметазона позволило отметить лучший эффект по сравнению с монотерапией такролимусом или при сочетании клокортолона 0,1% в лекарственной форме крема и мази такролимуса 0,1% [27, 28]. С другой стороны, J. Spergel и соавт. (2007) провели двухнедельное исследование сравнительной эффективности терапии кремом флутиказона пропионата 0,05% в сочетании с пимекролимусом и только ТГКС при обострениях АД. Авторы не выявили преимуществ дополнительного введения пимекролимуса в схему лечения [29], что может быть связано с использованием короткого курса терапии и менее эффективного, чем такролимус, препарата.

Такролимус — единственный топический препарат из группы ТИК, рекомендованный в РФ для проведения поддерживающей терапии [1]. Проактивная терапия с использованием мази такролимуса 2 раза в нед. снижает вероятность обострения заболевания. При использовании проактивной терапии с применением такролимуса возрастает количество пациентов в стадии ремиссии (56,9% против 29,6%; $p < 0,001$), увеличивается длительность ремиссии (142 дня против 15 дней; $p < 0,001$), сокращаются сроки лечения обострений (12,4 дня против 31,5 дня; $p < 0,001$) [30]. Такролимус при использовании 2 раза в неделю у больных АД увеличивает период ремиссии в 9 раз у взрослых пациентов и в 6 раз у детей [31] (рис. 2).

Есть данные о снижении количества обострений АД при длительном применении такролимуса. Исследование проводилось на протяжении 2 лет в 19 медицинских центрах США. В нем участвовали 206 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет. Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности интермиттирующего назначения такролимуса для уменьшения и предотвращения рецидивов АД. На основании полученных данных сделан вывод, что длительное прерывистое (3 раза в нед.) назначение мази такролимуса детям, страдающим АД средней и тяжелой степени, является новым способом контроля течения этого заболевания. Длительные наблюде-

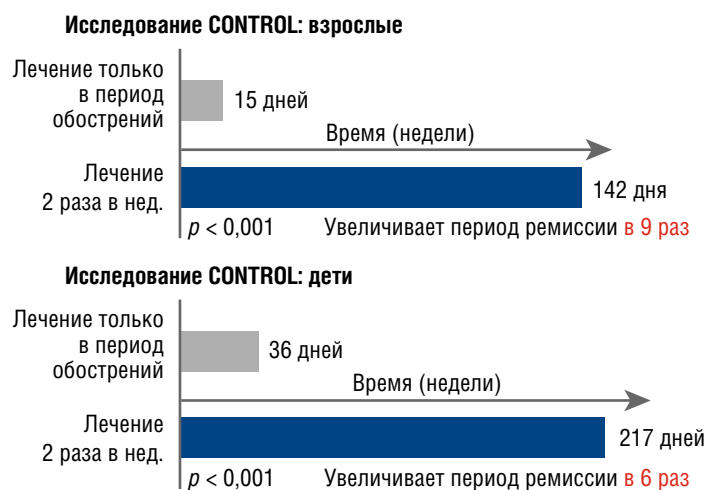


Рис. 2. Исследование CONTROL по применению такролимуса 2 раза в неделю для увеличения периода ремиссии АД у взрослых и детей

ния более чем за 5000 детей показали, что такролимус эффективен, абсолютно безопасен и имеет минимальную системную абсорбцию [32].

В рамках программы импортозамещения фармацевтическая компания ОАО «Акрихин» выпустила новый препарат Такропик, который относится к группе ТИК и имеет действующее вещество такролимус. Такропик применяется в виде мази 0,03% и 0,1% у взрослых и мази 0,03% у детей в возрасте от 2 лет и старше для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД. Такропик отличается от других препаратов такролимуса введением в его состав запатентованной гидрофильной основы (патент №2538680 С2). Гидрофильная лекарственная форма позволяет применять препарат при острых и подострых воспалительных процессах, на очаги воспалительной инфильтрации, гиперемии и отека. Такропик за счет эффекта дополнительного увлажнения имеет преимущества при длительном применении препарата, возможно его использование на любых участках кожного покрова, что повышает приверженность больных лечению.

Выводы

1. Такролимус — представитель ТИК, реализующий принципиально отличающийся от ТГКС механизм действия, — доказал высокую эффективность и безопасность в лечении АД у детей и взрослых.

2. Такролимус обладает огромным потенциалом, открывает возможность длительного контроля над течением АД.

3. Можно констатировать, что такролимус открывает новые горизонты в выработке врачебной тактики и стратегии лечения АД и в перспективе — иных воспалительных дерматозов с Т-клеточным механизмом патогенеза. Его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных дерматозами [33].

4. Гидрофильная лекарственная форма и фармакоэкономический показатель, повышающие комплаентность лечения, позволяют рассматривать новый препарат Такропик (0,1% и 0,03% мазь такролимуса) как оптимальное топическое средство для лечения среднетяжелых и тяжелых форм АД у взрослых и детей. ■

Литература

1. Proshutinskaya D. V., Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Monahov K. N., Zaslavskiy D. V., Mineeva A. A. Federalnyye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh atopicheskim dermatitom. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M, 2015, s.40. [Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Монахов К.Н., Заславский Д.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М, 2015; 40.]
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo) 1987; 40 (9): 1249—55.
3. Stucker F., Ackermann D. [Immunosuppressive drugs — how they work, their side effects and interactions]. Ther Umsch 2011; 68 (12): 679—86.
4. Kochergin N. G., Chernikova E. A., Bilalova U. G. Atopicheskiy der-matit otkrytykh uchastkov i malassezioznaya infektsiya. Ros zhurn kozh ven bol 2011; 2: 31—3. [Кочергин Н.Г., Черникова Е.А., Билалова У.Г. Атопический дерматит открытых участков и малассеозиозная инфекция. Рос журн кож вен бол 2011; 2: 31—3.]
5. Ruzichka T., Assmann T., Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? Arch. Dermatol 1999; 135 (5): 574—80.

6. Lawrence I.D. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5: 74—84.
7. Michel G., Kemeny L., Homey B., Ruzicka T. FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol. Today* 1996; 17 (3): 106—8.
8. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. Tacrolimus: a review of its use for management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2): 100—14.
9. Fleisher A.B.Jr. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical non-corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (3, Pt 2): S126—30.
10. Martin Ezquerro G., Sánchez Regaña M., Herrera Acosta E., Umberto Millet P.M. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 (4): 334—6.
11. Hanifin J.M., Paller A.S., Eichenfield L., Clark R.A., Korman N., Weinstein G. et al. US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2, Suppl. 2): S186—94.
12. Allergicheskie dermatozy. Yasnyiy vzglyad na problemu. VII Mezhdunarodnyy forum dermatovenerologov i kosmetologov «Effektivnaya farmakoterapiya». *Dermatovener dermatokosmetol* 2014; 3—4 (48). [Аллергические дерматозы. Ясный взгляд на проблему. VII Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Эффективная фармакотерапия». *Дерматовенер дерматокосметол* 2014; 3—4 (48).]
13. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Invest* 2006; 26: 235—246.
14. Paller A.S., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M. et al. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47—57.
15. Reitamo S., Harper J., Bos J. et al. Therapeutics 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 554—562.
16. Reitamo S., Ortonne J.P., Sand C. et al. Long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with atopic dermatitis: results of a two-year, multicentre, non-comparative study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 406—412.
17. Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breeman D., Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28—38.
18. Paller A.S., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M. et al. A 12 week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47—57.
19. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 515—525.
20. Fukushima H., Hirano T., Shibayama N. et al. The role of immune response to *Staphylococcus aureus* superantigens and disease severity in relation to the sensitivity to tacrolimus in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 281—289.
21. Nakagawa H., Etoh T., Yokota Y. et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 244—250.
22. Antiga E., Volpi W., Torchia D. et al. Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 36: 235—241.
23. Bieber T., Cork M., Ellis C. et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005; 211: 77—78.
24. Fonacier L., Spergel J., Ernest N. et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1249—1253.
25. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordoro K.M., Berger T.G., Bergman J.N., Chamlin S.L., Cooper K.D., Feldman S.R., Hanifin J.M., Krol A., Margolis D.J., Paller A.S., Schwarzenberger K., Silverman R.A., Simpson E.L., Tom W.L., Williams H.C., Elmets C.A., Block J., Harrod C.G., Begolka W.S., Eichenfield L.F.; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (2): 327—49.
26. Nakahara T., Koga T., Fukagawa S., Uchi H., Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2004; 31: 524—8.
27. Hebert A.A., Koo J., Fowler J., Berman B., Rosenberg C., Levitt J. Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus alone in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis* 2006; 78: 357—63.
28. Torok H.M., Maas-Irslinger R., Slayton R.M. Clotocortolone pivalate cream 0.1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0.1% in atopic dermatitis. *Cutis* 2003; 72: 161—6.
29. Spergel J.M., Boguniewicz M., Paller A.S., Hebert A.A., Gallagher P.R., McCormick C., Parneix-Spake A., Hultsch T. Addition of topical pimecrolimus to once-daily mid-potent steroid confers no short-term therapeutic benefit in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157 (2): 378—81.
30. Thaçi D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A., Moss C., Boccaletti V., Cainelli T., van der Valk P., Buckova H., Sebastian M., Schutelaar M.L., Ruzicka T.; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008; 159 (6): 1348—56.
31. Paller A.S., Eichenfield L.F., Kirsner R.S., Shull T., Jaracz E., Simpson E.L.; US. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use; *Pediatrics*, 2008; 122 (6): e1210-8.
32. Crissinger A., Nguyen N. The Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Atopic Dermatitis. *The Open Dermatology Journal* 2014; 8: 12—17.
33. Bakulev A.L. Tacrolimus: 10 лет успешного применения в клинической практике. *Вестн дерматол венерол* 2010; 6: 23—37. [Бакулев А.Л. Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике. *Вестн дерматол венерол* 2010; 6: 23—37.]

об авторах:

Н.Н. Филимонкова — д.м.н., доцент ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

Я.В. Кашеева — к.м.н., научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

М.С. Колбина — к.м.н., врач дерматолог ГБУЗ г. Москвы ГП 46

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье